FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA JUNI 2019

NIEUWS

Deze maand in de Folia: juni 2019

Nieuwe formule van Euthyrox® beschikbaar vanaf 1 juni 2019: welke categorieën van patiënten moeten worden opgevolgd?

Levothyroxine heeft een nauwe therapeutisch-toxische marge en behoort daarom tot de categorie “NO SWITCH” [zieFolia juli 2014]. Het aantonen van een “gemiddelde” bio-equivalentie tussen de oude en de nieuwe formule volstaat niet om geringe individuele schommelingen in plasmaconcentratie die soms toch tot klachten kunnen leiden, uit te sluiten. Het overschakelen naar de nieuwe formule van levothyroxine (Euthyrox®) vraagt aandacht en een strikte follow-up is voor alle patiënten te overwegen. Bij optreden van symptomen na overschakeling dient in ieder geval gedacht te worden aan de mogelijkheid dat dit veroorzaakt werd door de switch.

Geneesmiddelen en terugbetaling: ministeriele beslissingen en CTG beoordelingsrapporten nu beschikbaar op de website van het RIZIV

FOCUS

Slapeloosheid bij volwassenen. Een evidence-based richtlijn voor de eerste lijn

De Domus Medica richtlijn “Aanpak van slaapklachten en insomnie bij volwassenen in de eerste lijn” beveelt aan om bij slapeloosheid niet routinematig een slaapmiddel te geven en kent een belangrijke plaats toe aan niet-medicamenteuze interventies.

Statines in primaire cardiovasculaire preventie: door veel patiënten onnodig ingenomen

Het BCFI sluit zich aan bij de conclusies van het KCE dat niet-medicamenteuze maatregelen primordiaal zijn in de primaire cardiovasculaire preventie. De beslissing om een statinebehandeling te starten moet weloverwogen en gezamenlijk genomen worden door een goed geïnformeerde patiënt en de behandelende arts op basis van een goede inschatting van het cardiovasculaire risico.

Plaats van preparaten op basis van rodegistrijst

Het BCFI adviseert nog altijd dat voedingssupplementen op basis van rodegistrijst geen alternatief vormen voor de medicamenteuze aanpak van hypercholesterolemie. Rodegistrijst is qua werkzaamheid vergelijkbaar met een statine in lage dosis, maar de veiligheid van deze voedingssupplementen is onvoldoende gegarandeerd.

NIEUWIGHEDEN GENEESMIDDELEN

Nieuwigheden in de eerste lijn

- doxylamine + pyridoxine (Navalit®)
- semaglutide (Ozempic®)

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- humane cytomegalovirus immunoglobulinen (Megalotect®)

Nieuwigheden in oncologie

- abemaciclib (Verzenios®)
- durvalumab (Imfinzi®)
- liposomaal irinotecan (Onivyde®)

Schrappingen

- natriumcromoglicaat (Lomudal®)
- domperidon suspensie voor oraal gebruik "pediatrie" (Motilium susp. Pediatrie®)
- fenoxymethylpenicilline (Peni-Oral®)

GENEESMIDDELENBEWAKING

Domperidon gecontra-indiceerd bij kinderen en bij adolescenten met lichaamsgewicht < 35 kg

Alemtuzumab - Beperking van het gebruik om veiligheidsredenen

Nieuws

Deze maand in de Folia: juni 2019

De uitspraak dat wij Belgen al te veel slaapmiddelen nemen, zal hier niemand onbekend in de oren klinken. Er zijn heel wat redenen aan te halen voor dit ongepaste gebruik. Het loslaten van de slechte gewoonte, om al te vlug een pilletje te nemen bij slaapstoornissen, is niet eenvoudig. De herziene richtlijn “Aanpak van slaapklachten en insomnie” van Domus Medica reikt een aantal handvaten aan om slaapstoornissen rationeler aan te pakken. In dit Folianummer bespreken we wat de, eerder beperkte, plaats van geneesmiddelen bij de aanpak van slaapstoornissen is, en halen we kort aan welke alternatieven er dan wel zijn.

Statines worden in de primaire cardiovasculaire preventie frequenter genomen dan rationeel te verantwoorden is. Het is belangrijk om de patiënt sterk te betrekken bij de beslissing om in deze indicatie een statine te overwegen. Statines zijn in de primaire cardiovasculaire preventie immers slechts verantwoord bij een hoog cardiovasculair risico. Dit risico kan dan nog dikwijls door een aantal niet-medicamenteuze maatregelen gunstig beïnvloed worden. Deze maatregelen moeten de hoeksteen zijn van de primaire cardiovasculaire preventie. Als de arts, in overleg met de patiënt, beslist dat statines toch een plaats hebben, dan kunnen voedingssupplementen op basis van rodegistrijst deze niet vervangen. Hoewel rodegistrijst een vergelijkbare werkzaamheid heeft als een statine aan lage dosis, is de veiligheid van de voedingssupplementen met rodegistrijst onvoldoende gegarandeerd.

Focus

Slapeloosheid bij volwassenen. Een evidence-based richtlijn voor de eerste lijn

De evidence-based richtlijn “Aanpak van slaapklachten en insomnie bij volwassenen in de eerste lijn” van juni 2018 herziet de Domus Medica richtlijn uit 2005. De redactie van het BCFI heeft geen belangrijke commentaren bij deze richtlijn en geeft hier een samenvatting van de farmacotherapeutische elementen. Slaapmedicatie is volgens de auteurs van de richtlijn alleen gerechtvaardigd bij patiënten met ernstige, kortdurende (acute) slapeloosheid of een opflakkering van chronische slapeloosheid die gepaard gaat met een hoge lijdensdruk (‘*distress*’). De voorkeur gaat uit naar een benzodiazepine met halflange werkingsduur of een Z-product, aan een zo laag mogelijke dosis en voor een zo kort mogelijke periode. Bij ouderen moet de arts benzodiazepines en Z-producten nog beperkter voorschrijven en de dosis halveren, vanwege de negatieve risico-batenverhouding.

Sederende antidepressiva en antipsychotica hebben geen plaats bij slapeloosheid in de eerste lijn. De auteurs raden sederende antihistaminica af wegens gebrek aan bewijs over de werkzaamheid en het risico van ‘hangover’, dat overigens een gekend probleem is van alle slaapmedicatie. Fytotherapie raden ze af omdat er onduidelijkheid is over de werkzaamheid en veiligheid.

In België is een preparaat met melatonine vergund voor de indicatie “slapeloosheid bij personen ouder dan 55 jaar”. De auteurs raden melatonine af wegens onduidelijkheid over de werkzaamheid en veiligheid, in het bijzonder bij langdurig gebruik.

De evidence-based richtlijn “Aanpak van slaapklachten en insomnie bij volwassenen in de eerste lijn”, gepubliceerd door Domus Medica in juni 2018, herziet de richtlijn uit 2005 (met opvolgrapporten in 2006, 2007 en 2011)[1].
In dit artikel geven we een overzicht van de behandelingsopties voor de huisarts en de (beperkte) plaats van medicatie.

In de richtlijn is ook informatie te vinden over aandachtspunten in de diagnostiek, het opvolgbeleid, en over verwijzen naar andere hulpverleners.

Afbouw van slaapmiddelen en slapeloosheid door ploegenwerk komen niet aan bod. Daarvoor verwijzen we naar het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium (hoofdstuk 10.1.1.) en de Hulpmiddelenboeken voor artsen en apothekers in het kader van de overheidscampagnes rond “slaap- en kalmeermiddelen”. Artsen kunnen ook een vorming aanvragen voor hun LOK-groep . De Transparantiefiche slapeloosheid beschrijft de wetenschappelijke evidentie over afbouw van slaapmiddelen en behandeling van

Niet-medicamenteuze aanpak

Bij milde en matige slaapklachten zet de arts technieken in die onder de noemer “cognitieve gedragstherapie voor insomnie” (Cognitive Behavioral Therapy for insomnia of CBTi) vallen.

- Als eerste stap bevelen de auteurs een eenvoudig slaapdagboek, patiëntenvoorlichting en slaaphygiëne-adviezen aan. Dit volstaat bij sommige patiënten om hen gerust te stellen en beter met hun klachten om te gaan.
- Volstaan deze maatregelen niet, dan zet de arts (een combinatie van) andere niet-medicamenteuze technieken in (spanning-verlagende technieken, cognitieve technieken, stimuluscontrole, slaaprestrictie, beweging).

Bij ernstigere vormen van chronische slapeloosheid is een gespecialiseerde aanpak aangewezen. De arts kan samenwerken met een kinesitherapeut of (eerstelijns)psycholoog, of de patiënt verwijzen voor een slaapcursus.

- Een **slaapdagboek** verzamelt informatie over het dagelijks slaappatroon. De arts krijgt een beeld van de slaap zoals de patiënt het ervaart. Het slaapdagboek is ook een nuttig instrument om na te gaan of de behandeling werkt.
- **Patiëntenvoorlichting** geeft de patiënt een beter inzicht in de slaap, hoe slaapproblemen ontstaan en waarom ze aanhouden.
- Door adviezen rond **slaaphygiëne** worden mensen zich meer bewust van de omgevings- en gedragsfactoren die de slaap beïnvloeden. Eerst gaat de huisarts na wat de patiënt al geprobeerd heeft. Zaken voorstellen die in het verleden geen resultaat opleverden, versterkt het negatief denken en ondergraaft de adviezen.
- Van de vermelde **spanning-verlagende technieken** is relaxatie wellicht het best gekend. De auteurs leggen ook minder gekende technieken uit, zoals het inlassen van een 'decompressie-uur' of een 'constructief piekermoment'.
- **Cognitieve technieken** vertrekken van gedachten die het slaapprobleem mogelijk bestendigen of onderhouden. Een hulpmiddel om de gedachten in kaart te brengen, is het 5G-schema (gebeurtenis, gedachten, gevoel, gedrag, gevolgen). De arts bespreekt de gedachten met de patiënt, stelt ze in vraag en corrigeert waar nodig.
- De techniek van **stimuluscontrole** probeert de associatie tussen bed of slaapkamer en wakker liggen te doorbreken.
- Het principe achter de **'tijd-in-bed'-restrictie** is dat de slaapbehoefte toeneemt door de tijd in bed te beperken tot de werkelijke slaaptijd. Bij stoornissen die gevoelig kunnen reageren op slaapdeprivatie (paniekaanvallen, epilepsie en maniforme stoornissen) is terughoudendheid geboden.
- **Beweging** kan een positief effect hebben op de slaapkwaliteit en hoeft niet doorgedreven te zijn om te werken (wandelen, tuinieren,...). Zware inspanningen kort bij bedtijd kunnen het inslapen wel bemoeilijken.

Voorschrijven van slaapmedicatie

Een slaapmiddel is volgens de auteurs alleen gerechtvaardigd bij patiënten met een acute presentatie van ernstige slapeloosheid die gepaard gaat met een hoge lijdensdruk ('*distress*'). Het gaat dan over een kortdurende (acute) slapeloosheid of over een acute opflakkering van chronische slapeloosheid.

Keuze van de medicatie

De wetenschappelijke literatuur bracht de voorbije jaren weinig of geen nieuwe inzichten rond medicatiekeuze. Recente publicaties bevestigen de (zeer) beperkte plaats van medicatie bij slapeloosheid.

Benzodiazepines en Z-producten

De aanbeveling luidt om bij volwassenen een **benzodiazepine met halflange werkingsduur of een Z-product** te overwegen, aan een zo laag mogelijke dosis (vanwege individuele verschillen in gevoeligheid) en voor een zo kort mogelijke periode (maximaal 1 week). Producten met een lange halfwaardetijd zijn te vermijden vanwege de kans op 'hangover'. Evidentie (van lage tot matige kwaliteit) toont geen duidelijke voorkeur voor benzodiazepines of Z-producten. Beide geven op korte termijn een bescheiden verbetering van de slaap en meer ongewenste effecten in vergelijking met placebo. Informatie over de werkzaamheid en veiligheid op lange termijn is schaars. Z-producten werden aanvankelijk voorgesteld als een veilig alternatief voor benzodiazepines, maar kunnen even goed 'hangover', afhankelijkheid, misbruik veroorzaken, met ontwenningsverschijnselen na stoppen.

- Het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) meldde in december 2018 een stijging van het aantal dossiers van.misbruik van zolpidem. Uit een analyse van de dossiers blijkt dat de veronderstelde dagelijks ingenomen doses ruim boven de officiële aanbevelingen lagen.
- De regelgeving inzake geneesmiddelenbewaking moedigt het rapporteren van gevallen van geneesmiddelenmisbruik en -verslaving aan. Op de website van het FAGG en in de e-learning van het BCFI Auditorium wordt uitgelegd hoe bijwerkingen te melden.

Benzodiazepines en Z-producten mogen niet gebruikt worden bij:

- myasthenia gravis
- ernstige respiratoire insufficiëntie
- (onbehandeld) obstructief slaapapneusyndroom (OSA)
- leverinsufficiëntie
- cognitieve stoornissen

Gelijktijdige inname van alcohol en andere sederende geneesmiddelen (bv. psychofarmaca en pijnstillers) kan overdreven sedatie geven (zie het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium hoofdstuk 10.1.1. en 10.1.2. voor de ongewenste effecten, interacties en contra-indicaties van benzodiazepines en Z-producten).
De Folia van januari 2019 waarschuwt voor mogelijk ernstige gevolgen (ademhalingsdepressie, coma, overlijden) van de combinatie opioïden + benzodiazepines (of Z-producten). Het risico van verminderde waakzaamheid en rijvaardigheid bij gebruik van zolpidem en andere hypnotica komt aan bod in de Folia van oktober 2014.

Te vermijden producten

In de eerste lijn hebben antidepressiva met sederende werking (type amitriptylline, lage dosis, bv. 10 mg 's avonds, of mianserine 10 mg) geen plaats in de behandeling van slapeloosheid omdat evidentie ontbreekt. De langere halfwaardetijd verhoogt het risico van 'hangover'. Een recente *Cochrane Review*[2] bevestigt de nood aan studies van goede kwaliteit over de werkzaamheid en veiligheid van antidepressiva bij slapeloosheid.

- Een *Cochrane review*[2] verschenen na de zoekdatum van de richtlijn vindt geen studies met amitriptyline.
- De gepoolde resultaten van 3 studies (n=370) met trazodon voor het eindpunt 'subjectieve slaapkwaliteit' toonden een klein effect aan (*standardised mean difference* -0,34; 95%-BI -0,66 tot -0,02). Eén van deze studies onderzocht het effect bij patiënten met slapeloosheid en opioïdenafhankelijkheid na 6 maanden, de andere twee waren kortetermijnstudies (max. 2 weken) bij patiënten met slapeloosheid zonder comorbiditeit.
- Over het risico van ongewenste effecten was geen uitspraak mogelijk door de beperkte rapportage in de originele studies.

Geen enkel antidepressivum heeft slapeloosheid als indicatie in de SKP. Artsen schrijven trazodon vaak off-label voor in een lage dosis (max. 50mg), in de veronderstelling dat dit een veiliger slaapmiddel is dan benzodiazepines of Z-producten. Nochtans kent trazodon heel wat ongewenste effecten: nachtmerries, verminderd kortetermijngeheugen, negatieve invloed op het leerproces, verminderde spiertonus, verstoord evenwicht, cardiovasculaire ongewenste effecten, priapisme. Zelfs bij een dosis van 50 mg kan gebruik van trazodon gepaard gaan met overdreven sedatie. Bij ouderen is extra voorzichtigheid nodig omdat duizeligheid en orthostatische hypotensie het risico van vallen vergroten. In een recente cohortstudie bij rusthuisbewoners gaf een lage dosis trazodon evenveel kans op ernstige valincidenten als een benzodiazepine.[3,4]

- Het betreft een retrospectieve cohortstudie bij rusthuisbewoners in Canada.
- De studie vergelijkt 8.000 nieuwe gebruikers van trazodon met een groep nieuwe gebruikers van benzodiazepines.
- Het risico op een ernstig valincident is even hoog bij een lage dosis trazodon (50 mg/d) als bij een benzodiazepine. In beide groepen treedt bij ca. 6% een spoedopname of hospitalisatie op binnen de 90 dagen na de opstart van de medicatie (HR 0,94; 95%-BI 0,83 tot 1,08).

Antipsychotica hebben volgens de auteurs geen plaats bij slapeloosheid vanwege de potentieel ernstige ongewenste effecten (o.a. cerebrovasculaire accidenten, maligne neurolepticasyndroom, risico van plotse cardiale dood). Ze raden sederende antihistaminica af omdat evidentie over de werkzaamheid ontbreekt en 'hangover' kan optreden. En fytotherapie (bv. valeriaan, passiflora), omdat de werkzaamheid en veiligheid op korte en lange termijn onduidelijk zijn. Het combineren van fytotherapie met andere sederende geneesmiddelen of met alcohol kan overdreven sedatie geven. Specifiek voor valeriaan zijn maagdarmstoornissen beschreven en 'hangover' bij hoge dosissen.

Er is in België één preparaat met melatonine als geneesmiddel vergund, met als indicatie "slapeloosheid bij personen ouder dan 55 jaar". De beschikbare evidentie laat geen duidelijke conclusies toe over de werkzaamheid en veiligheid van melatonine in deze indicatie. Over de effecten van melatonine op lange termijn is niets bekend. De auteurs raden het gebruik veiligheidshalve af. Meer informatie over de ongewenste effecten, interacties en contra-indicaties van melatonine is te vinden in het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium hoofdstuk 10.1.3. en in de Folia van april 2019.

- Voor de onderbouwing over melatonine verwijzen de auteurs naar de richtlijn chronische slapeloosheid van de '*American Academy of Sleep Medicine*' van 2017.[5]
- De meta-analyse voor melatonine 2 mg (verlengde afgifte) includeert slechts 3 studies (n= 564). Het effect op de slaapkwaliteit is klein en niet statistisch significant (*standardised mean difference* 0,21 (95%-BI -0,36 tot 0,77), very low quality evidence).
- Een analyse van de ongewenste effecten is niet mogelijk.

Ouderen

De auteurs raden slaapmedicatie af bij ouderen in de eerste lijn. Het gebruik van benzodiazepines en Z-producten in die groep is extra problematisch door het verhoogd risico op vallen en heupfracturen. Wanneer de arts toch een slaapmiddel voorschrijft, dient hij de gebruikelijke dosis te halveren.

- Uit een recente publicatie[6] blijkt dat artsen de adviezen van de Amerikaanse FDA om de ongewenste effecten van zolpidem (meest voorgeschreven slaapmiddel in de VS) te beperken, vaak niet volgen.
- Bij de 65-plussers krijgt 64% (95% BI 53 tot 75) een voorschrift voor een hogere dosis dan aanbevolen (10 of 12,5 mg in plaats van 5 mg per dag). Bij 68% (95% BI 60,7 tot 75,3) is sprake van voortgezet gebruik (3 of meer voorschriften of meer dan 60 dagelijkse dosissen afgeleverd).
- Voor België zijn er geen cijfers.

Enkele commentaren

Het toepassen van eenvoudige technieken bij milde en matige slaapklachten volstaat soms al om de patiënt gerust te stellen en de klachten weg te nemen. Als een arts een slaapmiddel voorschrijft om onmiddellijk soelaas te brengen in een acute crisissituatie, houdt dat een risicomoment in voor de opstap naar chronisch gebruik. In België bestaan er vrijwel geen slaapmiddelen in kleine verpakking, wat het extra moeilijk maakt om de aanbeveling van kortdurend gebruik in de praktijk om te zetten. Een recente bevraging bij huisartsen en apothekers van het Federaal Agentschap van Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) concludeert dat hier zeker nood aan is.

Huisartsen die meer expertise willen opdoen over de niet-medicamenteuze aanpak, kunnen een vorming aanvragen voor hun LOK-groep of de individuele e-learning 'Rationeel gebruik van benzodiazepines' volgen. Beide zijn ontwikkeld voor de Federale campagnes rond slaap- en kalmeermiddelen. Het laagdrempelig en multidisciplinair aanbieden van niet-medicamenteuze interventies via andere kanalen dan de huisartspraktijk is een andere piste die verder onderzocht dient te worden in de Belgische context, bijvoorbeeld online cognitieve gedragstherapie voor insomnie (CBTi) of een slaapcursus.
Het gebrek aan doorverwijsmogelijkheden en de lange wachtlijsten voor psychotherapie zijn een hindernis bij de niet-medicamenteuze aanpak van ernstigere slapeloosheid.

Een slaapmiddel is volgens de aanbeveling enkel toegestaan bij een acute presentatie van ernstige slapeloosheid die gepaard gaat met een hoge lijdensdruk ('distress'). Dat kan ook een acute opflakkering van chronische slapeloosheid zijn. De richtlijn van Domus Medica vermeldt niet welke gebruiksinstructies de patiënt moet krijgen bij het voorschrijven van slaapmedicatie. De NHG-Standaard adviseert om de patiënt niet dagelijks slaapmedicatie te laten nemen, maar alleen 'wanneer nodig' of intermitterend (bijvoorbeeld elke derde nacht) en maximaal 5 tot 10 tabletten per keer voor te schrijven[7]. Het *Royal Australian College of General Practitioners* staat toe dat artsen benzodiazepines (en Z-drugs) in uitzonderlijke situaties mogen voorschrijven voor langere termijn op een 'indien nodig' basis. Dit geldt alleen voor patiënten zonder voorgeschiedenis van medicatiemisbruik die niet reageren op andere behandelingen, of als andere behandelingen niet beschikbaar of ongeschikt zijn[8]. De arts stelt een schriftelijk behandelingsplan op, blijft steeds alert voor ongewenste effecten en levert geen herhaalvoorschriften af zonder de patiënt te zien. Dat gebruik 'wanneer nodig' leidt tot een lager risico van tolerantie en afhankelijkheid dan dagelijks gebruik lijkt aannemelijk, maar evidentie ontbreekt. Ook de mogelijke meerwaarde op het vlak van werkzaamheid en ongewenste effecten is niet aangetoond. Het risico van ongewenste effecten zoals spierverslapping, duizeligheid, en sedatie lijkt zelfs hoger in de eerste weken van gebruik.[7,9-13]

Bronnen:

1 Cloetens H, Declercq T, Habraken H, et al. Aanpak van slaapklachten en insomnie bij volwassenen in de eerste lijn. EBPracticeNet Werkgroep richtlijnen eerste lijn

2018. url: https://www.ebp-guidelines.be/home.

2 Everitt H, Baldwin DS, Stuart B, et al. Antidepressants for insomnia in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018. url: http://cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010753.pub2.

3 Brett AS. Is Trazodone Safer Than Benzodiazepines? NEJM J Watch 2018. Comment on: Bronskill SE, Campitelli MA, Iaboni A, et al. Low-Dose Trazodone, Benzodiazepines, and Fall-Related Injuries in Nursing Homes: A Matched-Cohort Study. J Am Geriatr Soc 2018;66:1963-71, url: https://www.jwatch.org/na47624/2018/10/04/trazodone-safer-benzodiazepines.

4 Bronskill SE, Campitelli MA, Iaboni A, et al. Low-Dose Trazodone, Benzodiazepines, and Fall-Related Injuries in Nursing Homes: A Matched-Cohort Study. J Am Geriatr Soc 2018;66:1963-71, Oct. url: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jgs.15519.

5 Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, et al. Clinical Practice Guideline for the Pharmacologic Treatment of Chronic Insomnia in Adults: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. J Clin Sleep Med 2017;13:307-49, Feb 15. url: http://jcsm.aasm.org/ViewAbstract.aspx?pid=30954.

6 Moore TJ, Mattison DR. Assessment of patterns of potentially unsafe use of zolpidem. JAMA Internal Medicine 2018. url: https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/article-abstract/2687525.

7 Knuistingh Neven A, Lucassen P, K B, et al. NHG-standaard slaapproblemen en slaapmiddelen (tweede herziening). Huisarts en Wetenschap 2014;57:352-61. url: https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-slaapproblemen-en-slaapmiddelen.

8 RACGP. Prescribing drugs of dependence in general practice, Part B – Benzodiazepines. The Royal Australian College of General Practitioners 2015. url: https://www.drugsandalcohol.ie/24380/.

9 Brett A. Impaired balance after taking zolpidem. Journal Watch 2011: , Februari 8. Comment on: Frey DL,Ortega JD, Wiseman C, et al. Influence of zolpidem and sleep inertia on balance and cognition during nighttime awakening: a randomized placebo-controlled trial. J Am Geriatr Soc 2011;59:73-81, url: https://www.jwatch.org/jw201102080000002/2011/02/08/impaired-balance-after-taking-zolpidem.

10 Drummer H. The role of drugs in road safety. Australian Prescriber 2008;31: 33-5. url:https://www.nps.org.au/australian-prescriber/articles/the-role-of-drugs-in-road-safety.

11 Kerst A. Benzodiazepinen en verkeersveiligheid. Geneesmiddelenbulletin 2009;43: 22-3.

12 BCFI. Zolpidem en andere hypnosedativa: risico van verminderde waakzaamheid en rijvaardigheid. Folia Pharmacotherapeutica 2014;41:81. url: https://www.bcfi.be/nl/articles/2201?folia=2200.

13 Martindale, the complete drug reference [Internet]. Pharmaceutical Press. 2019. Available fromhttps://www.pharmpress.com/product/MC_MART/martindale-the-complete-drug-reference.

Focus

Statines in primaire cardiovasculaire preventie: door veel patiënten onnodig ingenomen

De plaats van statines in de primaire cardiovasculaire preventie blijft onderwerp van discussie. Een recent rapport van het KCE stelt dat statines enkel bij patiënten met een hoog cardiovasculair risico een gunstige risico-batenverhouding hebben en kosteneffectief zijn in de primaire preventie van cardiovasculaire aandoeningen. Desondanks blijkt uit de analyse dat een grote meerderheid van de 1,5 miljoen statinegebruikers in België een statine neemt voor primaire cardiovasculaire preventie. Daarnaast laat de therapietrouw van veel statinegebruikers te wensen over.

Het BCFI sluit zich aan bij de conclusies van het KCE dat niet-medicamenteuze maatregelen primordiaal zijn in de primaire cardiovasculaire preventie en dat de beslissing om een statinebehandeling te starten meer weloverwogen en gezamenlijk moet genomen worden door een goed geïnformeerde patiënt en de behandelende arts op basis van een goede inschatting van het cardiovasculaire risico. Ongetwijfeld kan het aantal gebruikers van een statine in primaire preventie sterk verminderd worden zonder gezondheidsverlies. Bij de patiënten met hoog cardiovasculair risico die het meest gebaat zijn met een statinebehandeling, moeten de inspanningen om de therapietrouw te verhogen opgevoerd worden.

Over de plaats van statines in de primaire preventie van cardiovasculaire aandoeningen blijft discussie bestaan. De meest recente aanbevelingen voor de Belgische populatie (Consensusvergadering RIZIV, 2014)[1] raden statines in primaire preventie enkel aan bij patiënten met een verhoogd cardiovasculair risico en dit na een gezamenlijke beslissing van de geïnformeerde patiënt en de behandelende arts op basis van een grondige afweging van voor- en nadelen (*shared decision making*). Er wordt benadrukt dat niet-medicamenteuze maatregelen primordiaal zijn en ook moeten volgehouden worden wanneer een medicamenteuze behandeling wordt opgestart.
Het in januari 2019 verschenen KCE-rapport over de rol van statines in de primaire preventie van cardiovasculaire aandoeningen[2] stelt dat er sinds de Consensusvergadering van 2014 nauwelijks nieuwe relevante informatie over de werkzaamheid van statines beschikbaar gekomen is die de conclusies ervan zou moeten wijzigen. Het KCE-rapport komt dan ook tot hetzelfde besluit: statines in primaire preventie hebben enkel bij patiënten met hoog cardiovasculair risico een gunstige risico-batenverhouding en ze zijn in deze groep ook bewezen kosteneffectief. Over de risico-batenverhouding en bijgevolg dus ook de kosteneffectiviteit van statines bij patiënten met een laag tot matig cardiovasculair risico blijft veel onzekerheid bestaan. Uit de kosteneffectiviteitsanalyse komt ook naar voor dat niet-medicamenteuze maatregelen genomen zouden moeten worden vooraleer een statinebehandeling te starten. Het KCE sluit zich dan ook aan bij de aanbeveling van *shared decision making* en werkt momenteel aan een tool om artsen en patiënten hierin bij te staan, die nog in de loop van 2019 aangeboden zou moeten worden. Deze aanbeveling voor *shared decision making* vinden we ook terug in de internationale richtlijnen[3-4], waar naast de risico-inschatting ook vaak de aanvangswaarde van het LDL-cholesterol mee wordt genomen in het beslissingsproces.

Shared decision making, meer dan louter het inschatten van het cardiovasculaire risico

De implementatie en het aanhouden van niet-medicamenteuze maatregelen zouden de eerste stap moeten zijn in het proces van *shared decision making*. Na inschatting van het cardiovasculaire risico kan hieraan, al dan niet onmiddellijk, een statinebehandeling geassocieerd worden. De patiënt dient grondig geïnformeerd te worden over de te verwachten voor- en nadelen van een statinebehandeling.
In België wordt het cardiovasculaire risico ingeschat aan de hand van de Europese SCORE-tabellen (10-jaarsrisico op fatale cardiovasculaire aandoeningen, zie glossarium onderaan)[1,5,6]. Er bestaat echter geen gevalideerde drempelwaarde voor dit risico (de Europese richtlijnen hanteren SCORE ≥ 5% als hoog risico, Domus Medica en de SSMG spreken pas van hoog risico vanaf SCORE ≥ 10%).
In 2018 publiceerde een Zwitserse onderzoeksgroep een studie op basis van gegevens uit observationele en gerandomiseerde studies en theoretische modellen, waarin, meer dan in de richtlijnen, rekening gehouden wordt met de incidentie en ernst van de ongewenste effecten[7]. Deze studie levert aanwijzingen dat de voordelen van een statinebehandeling in primaire cardiovasculaire preventie wellicht pas bij hogere risicowaarden dan deze die in de huidige richtlijnen vooropgesteld worden, opwegen tegen de nadelen. Ook leeftijd lijkt hierin een rol te spelen: bij jongere personen is de risico-batenverhouding van een statinebehandeling reeds gunstig bij lagere risicowaarden dan bij ouderen. Deze elementen dienen mee in overweging genomen te worden bij de beslissing al dan niet een statine op te starten.
Hoewel de meeste internationale richtlijnen een medicamenteuze behandeling vooropstellen bij patiënten met LDL-cholesterolwaarden van 190 mg/dl of meer, en in een recente observationele studie[8] LDL-cholesterolwaarden van 160 mg/dl of meer geassocieerd waren met een significante toename van de cardiovasculaire mortaliteit, is er nog steeds onvoldoende evidentie om een

LDL-drempelwaarde voor behandeling voorop te stellen. Hetzelfde geldt overigens voor de LDL-streefwaarden uit de richtlijnen, die gebaseerd zijn op theoretische afwegingen en consensus en niet in klinische studies onderzocht werden.

Opvallende gegevens uit de gebruiksanalyse door het KCE

In het licht van bovenstaande gegevens is het verontrustend dat een grote meerderheid van de 1,5 miljoen Belgische statinegebruikers een statine lijkt te gebruiken in primaire preventie. Op basis van de koppeling van voorschrijfgegevens aan hospitalisatiegegevens schatten de auteurs van het KCE-rapport dat slechts 12% van de statinegebruikers een statine gebruikt voor secundaire preventie van cardiovasculaire aandoeningen (d.w.z. het eerste voorschrift voor een statine binnen het jaar na hospitalisatie op een cardiale afdeling voor invasieve cardiale diagnostiek, interventionele cardiologie of cardiochirurgie). Opvallend is ook dat, hoewel het aantal statinegebruikers in België de laatste jaren stabiel blijft, er elk jaar opnieuw ongeveer 20% “nieuwe” statinegebruikers zijn (personen die gedurende dat jaar minstens één verpakking van een statine aankochten en het jaar voordien geen statine gebruikten) en er dus logischerwijze elk jaar ongeveer evenveel patiënten zijn die hun statinebehandeling stopzetten. Het aantal gebruikte dagdosissen stijgt, maar de therapietrouw is slecht: slechts een kleine helft van de nieuwe gebruikers kan gezien worden als een regelmatige gebruiker (> 80% therapietrouw); bij iets meer dan 20% van de nieuwe gebruikers blijft het statinegebruik beperkt tot 1 verpakking.

Commentaar van het BCFI

Het BCFI sluit zich aan bij de conclusie van het KCE dat de beslissing om een statinebehandeling op te starten voor primaire cardiovasculaire preventie meer weloverwogen genomen dient te worden door een goed geïnformeerde patiënt, samen met zijn of haar behandelende arts. Niet-medicamenteuze maatregelen zijn altijd de eerste stap en moeten volgehouden worden wanneer een medicamenteuze behandeling gestart wordt. Ongetwijfeld kan het aantal gebruikers van een statine in primaire preventie sterk verminderd worden zonder gezondheidsverlies. De medicamenteuze behandeling moet voorbehouden worden voor de patiënten die er het meeste voordeel van zullen ondervinden en bij deze patiënten moeten de inspanningen om de therapietrouw te verbeteren opgevoerd worden.

Glossarium

Cardiovasculair risico: Men dient ermee rekening te houden dat er verschillende maatstaven worden gebruikt om het cardiovasculaire risico in te schatten. De bekomen percentages en risicocategorieën verschillen in functie van de gebruikte maatstaven en zijn niet onderling inwisselbaar.

Naam	Regio	Laatste update	10-jaarsrisico van	Categorieën
Framingham	USA	2008	cardiovasculaire *morbiditeit* (coronaire, cerebrovasculaire en perifeer vasculaire aandoeningen en hartfalen)	Laag risico: <10% Intermediair risico: 10-20% Hoog risico: >20%
ASCVD	USA	2013	cardiovasculaire *morbiditeit* (fataal of niet-fataal AMI of CVA)	Laag risico: <7,5% Intermediair risico: 7,5-20% Hoog risico: >20%
SCORE	Eur	2016	cardiovasculaire *mortaliteit* (fataal coronair, cerebrovasculair en perifeer vasculair lijden, maar ook overlijden ten gevolge van hypertensie, hartfalen en ritme- en geleidingsstoornissen)	Laag risico: <1% Intermediair risico: 1-5% Hoog risico: >5%
QRISK	UK	2018	cardiovasculaire *morbiditeit* (fatale of niet-fatale coronaire aandoeningen (inclusief angina pectoris) of CVA (inclusief TIA))	Laag risico: <10% Intermediair risico: 10-20% Hoog risico: >20%

Specifieke bronnen

1 RIZIV. Het rationeel gebruik van de hypolipemiërende geneesmiddelen. Juryrapport van de Consensusvergadering van 22 mei 2014. Via: https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_lange_tekst_20140522.pdf

2 Cordon A, De Meester C, Gerkens S, Roberfroid D, De Laet C. Statins for the primary prevention of cardiovascular events. Health Technology Assessment (HTA) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2019. KCE Reports 306. D/2019/10.273/07. Via: https://kce.fgov.be/nl/de-rol-van-statines-bij-de-primaire-preventie-van-hart-en-vaatincidenten

3 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the management of blood cholesterol. 2018. Via: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000625

4 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J 2016: 37; 2999-3058. doi10.1093/eurheartj/ehw272

5 Domus Medica. Globaal cardiovasculair risicobeheer. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. September 2007. Via: https://domusmedica.be/richtlijnen/globaal-cardiovasculair-risicobeheer

6 SSMG. Le risqué cardiovasculaire global. Cahier prevention. Via:https://www.ssmg.be/wp-content/images/ssmg/files/Cahiers_de_prevention/am3.pdf (laatst bezocht 5 maart 2018).

7 Yebyo HG, Aschmann HE, Puhan MA. Finding the balance between benefits and harms when using statins for primary prevention of cardiovascular disease: a modelling study. Ann Intern Med. doi: 10.7326/M18-1279

8 Abdullah SM, Delina LF, Leonard D, Barlow CE, Radford NB et al. Long-term association of low-density lipoprotein cholesterol with cardiovascular mortality in individuals at low 10-year risk of atherosclerotic cardiovascular disease. Circulation 2018: 138: 2315-25. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034273

Focus

Plaats van preparaten op basis van rodegistrijst

Naar aanleiding van het zomercongres (2018) van de Belgische Cardiologische Liga, schreven enkele cardiologen een "position paper"[1] waarin ze een beperkte plaats zien voor preparaten op basis van rodegistrijst in de cardiovasculaire preventie, meer bepaald bij patiënten die geen statine kunnen of willen nemen.

In België zijn preparaten op basis van rodegistrijst niet beschikbaar als geneesmiddel, maar wel vrij te verkrijgen als voedingssupplement. In de Folia van juli 2014 stelden we, op basis van een analyse van het Franse Geneesmiddelenbureau ANSM, dat voedingssupplementen op basis van rodegistrijst geen alternatief vormen voor de medicamenteuze aanpak van hypercholesterolemie. Sindsdien zijn er geen nieuwe gegevens beschikbaar gekomen die dit standpunt wijzigen. Het LDL-verlagend effect van 10 mg monacoline K (het actieve bestanddeel in deze preparaten; qua chemische structuur is de lactonvorm van monacoline K identiek aan lovastatine) is vergelijkbaar met dat van een statine in lage dosis (bijvoorbeeld simvastatine 10 mg). Er zijn echter onvoldoende gegevens beschikbaar over de werkzaamheid op harde eindpunten. Er bestaat een risico van interacties (lovastatine is een substraat van CYP3A4) en de ongewenste effecten zijn identiek aan deze van de statines (spier- en levertoxiciteit). De bezorgdheden over de beperkte controle op de samenstelling van deze supplementen (gehalte aan monacoline K, aanwezigheid van het kankerverwekkende citrinine) blijven bestaan[2], zeker voor de preparaten verkrijgbaar via natuurwinkels en via het internet.

In 2016 volgde de Belgische Hoge Gezondheidsraad het Franse Geneesmiddelenbureau ANSM en stelde voor om de commercialisering van preparaten op basis van rodegistrijst als voedingssupplement te verbieden en deze producten te beschouwen als geneesmiddelen en ook als dusdanig te evalueren en te reguleren[3]. Dit advies werd tot op heden echter nog niet opgevolgd.

Specifieke bronnen

1 Missault L, Herans MP, Van de Borne P. Position paper red yeast rice . Symposium Cardio '18. Belgische Cardiologische Liga. Via: https://domusmedica.be/sites/default/files/images/stories/allerlei/2018/201806-Position_paper_MPS_Congres18_Cardio_A4_RV.PDF

2 De Backer G. Food supplements with red yeast rice: more regulations are needed. Eur J Prev Cardiol 2017;24:1429-30. doi:10.1177/2047487317716500

3 Advies van de Hoge Gezondheidsraad nr. 9312. Voedingssupplementen op basis van "rodegistrijst". Februari 2016. Via: https://www.health.belgium.be/nl/advies-9312-rode-gist-rijst

Nieuws

Nieuwe formule van Euthyrox® beschikbaar vanaf 1 juni 2019: welke categorieën van patiënten moeten worden opgevolgd?

Een nieuwe formule van Euthyrox® (levothyroxine), stabieler en lactosevrij, zal binnenkort beschikbaar zijn. Het MRA-materiaal[1] dat door de firma wordt verdeeld en goedgekeurd is door het FAGG, raadt systematisch een controle van de TSH-spiegels aan bij bepaalde patiënten:

- 6 tot 8 weken na overschakelen naar de nieuwe formule bij
  - patiënten met schildklierkanker
  - patiënten met hart- en vaatziekten (hartfalen of coronaire insufficiëntie en/of ritmestoornissen)
  - kinderen
  - ouderen
  - elke persoon bij wie op het ogenblik dat de behandeling werd gestart, moeilijk een therapeutisch evenwicht werd bereikt.
- 4 weken na het overschakelen naar de nieuwe formule bij zwangere vrouwen.

De dosis en het tijdstip van inname moeten niet a priori worden gewijzigd. Het is belangrijk om niet terug over te schakelen naar de oude formule na het starten van de nieuwe formule.

Advies van het BCFI. Een "gemiddelde" bio-equivalentie volstaat niet om uitwisselbaarheid tussen de oude en de nieuwe formule van levothyroxine te garanderen. Voorzichtigheidshalve zou het goed zijn te overwegen om de aanbeveling voor TSH-controle uit te breiden tot alle patiënten die betrokken zijn bij de switch. Wanneer na overschakeling symptomen optreden die kunnen wijzen op hypo- of hyperthyreoïdie, moet in ieder geval gedacht worden aan de mogelijkheid dat dit veroorzaakt werd door de switch.

Vanaf 1 juni zal er een nieuwe formule van Euthyrox® (levothyroxine van de firma Merck) beschikbaar zijn; de oude formule zal op diezelfde datum verdwijnen. Het doel van deze formulewijziging is om een betere stabiliteit van het actieve bestanddeel gedurende de ganse houdbaarheidsperiode van het geneesmiddel te verzekeren. Lactose, een hulpstof met erkende werking, werd eveneens verwijderd (vervangen door mannitol). In biologische-beschikbaarheidsstudies werd bio-equivalentie (men spreekt van "gemiddelde" bio-equivalentie, zie verder) tussen de oude en de nieuwe formule aangetoond.

Historiek in Frankrijk

In Frankrijk heeft in 2017 het overschakelen naar de nieuwe formule van ditzelfde geneesmiddel geleid tot een uitzonderlijk aantal meldingen van ongewenste effecten. Nochtans bevestigde een enquête in opdracht van het Franse Geneesmiddelenagentschap *Agence nationale pour la sécurité de la chaîne alimentaire* (ANSM)[2], het a priori verwachte risicoprofiel (in termen van de aard en de ernst van de ongewenste effecten). Verstoringen van de schildklierbalans bij overschakelen naar de nieuwe formule werden aangetoond, maar niet systematisch. Het rapport concludeert dan ook dat een goede communicatie naar patiënten en zorgverleners belangrijk is, en stelt voor om speciale aandacht te besteden aan de verschillende categorieën van risicopatiënten om zo de kans van een uitzonderlijk aantal meldingen van ongewenste effecten in de toekomst tot een minimum te beperken. Ook werd een mediagerelateerd versterkend effect als oorzaak van de vele meldingen vermeld.

Deze enquête bevestigde dat er mogelijk verstoringen van de schildklierbalans waren bij overschakelen naar de nieuwe formule, maar deze waren zeldzaam: in het rapport is sprake van meldingen van ongewenste effecten bij 0,59% van alle patiënten die waren blootgesteld aan de nieuwe formule. Ernstige ongewenste effecten, mogelijk toe te schrijven aan de nieuwe formule, bleven uitzonderlijk. Daarenboven was het profiel van ongewenste effecten vergelijkbaar tussen de oude en de nieuwe formule, zonder evidentie van nieuwe ongewenste effecten te wijten aan de nieuwe formule. Van de geëvalueerde patiënten bij wie de TSH-waarden voor en na de wijziging van de formule beschikbaar waren, had 2/3 normale TSH-waarden, 23% hadden hypothyreoïdie en 10% hyperthyreoïdie. Het onverwachte aantal meldingen zou deels kunnen te wijten zijn aan een versterkend effect van het meldingsportaal en van de sociale media.

De krant *Le Monde* kwam onlangs terug op deze gebeurtenissen[3] en vermeldt een opiniestuk, geschreven door een biostatisticus[4] die betreurt dat het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) zich tevreden stelt met het aanbevelen van "gemiddelde" bio-equivalentiestudies (zie verder), uitgevoerd bij een gezonde populatie, en dat de nationale gezondheidsinstanties tevreden zijn met de resultaten van deze studies. In het kader van wijziging van een geneesmiddelenformule (verplichte SWITCH), vooral van geneesmiddelen met een nauwe therapeutisch-toxische marge, zouden volgens sommige auteurs zoals Concordet et al.[4], clinici moeten kunnen beschikken over "individuele" bio-equivalentiestudies. Volgens deze auteurs garanderen bio-equivalentiestudies voor geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische marge niet voor elk individu dat dit zogenaamde "bio-equivalent"-product

toegediend krijgt, een stabiele individuele concentratie, zonder risico van effecten te wijten aan concentratieschommelingen. Concordet et al.[4] analyseerden de gegevens van de bio-equivalentiestudie die door het ANSM beschikbaar werden gesteld. Ze tonen dat bij meer dan de helft van de geteste proefpersonen de levothyroxine-plasmaconcentraties zich buiten de vooraf gedefinieerde bioequivalentiedrempels bevinden, wat wijst op een patiënt/formule-interactie: dat individuele patiënten verschillend reageren op veranderingen in de formulering (andere hulpstoffen) van een geneesmiddel. Ze suggereren een mogelijke osmotische invloed van mannitol, een stof die gekozen werd als vervanging van lactose in deze nieuwe formule.

- Een "gemiddelde" bio-equivalentiestudie garandeert dat de biologische beschikbaarheid van de twee producten equivalent is in termen van farmacokinetische parameters (*Cmax* en *AUC*). Dit type studies wordt bijvoorbeeld gebruikt om na te gaan of een generisch geneesmiddel voldoende gelijkwaardig is aan de oorspronkelijke molecule. Bio-equivalentie is bewezen wanneer de "gemiddelde" biologische beschikbaarheid (het gemiddelde van de gemeten farmacokinetische parameters) van de twee producten vergelijkbaar is en de verhouding van deze gemiddelden binnen de vooraf gedefinieerde marges blijft. Deze marges zijn nauwer wanneer de therapeutisch-toxische marge van de molecule nauw is [zie ook Repertorium hoofdstuk 6.5. en Folia februari 2010]. Bio-equivalentie betekent in principe klinische equivalentie, maar voor geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische marge kunnen kleine schommelingen bij sommige personen toch soms maken dat er voor hen toch geen equivalente klinische werkzaamheid is. Inderdaad, ook wanneer de interindividuele variabiliteit beperkt blijft tot de vooraf gedefinieerde marges (ook als deze nauw zijn), kan de intra-individuele variabiliteit toch voldoende groot zijn om klachten bij de patiënt te veroorzaken.
- Analyse van de gegevens uit de "gemiddelde" bio-equivalentiestudie, die beschikbaar zijn op de ANSM-website, toont dat de intra-individuele variatie in de gemeten farmacokinetische parameters bij meer dan de helft van de patiënten buiten de vooraf gedefinieerde marges ligt.
- Het is bekend dat het tijdstip van inname en het gebruik van andere geneesmiddelen of voedingsmiddelen, het effect van levothyroxine beïnvloeden (inname 's morgens, nuchter en zonder andere medicatie, 30 minuten voor de maaltijd is om die reden aanbevolen). Mannitol is een osmotische hulpstof die de resorptie van thyroxine eventueel kan beïnvloeden.

Besluit van het BCFI

We hebben al eerder de aandacht gevestigd op het feit dat de omschakeling (switch) tussen twee producten met nauwe therapeutisch-toxische marge (waaronder levothyroxine), ook al zijn ze bio-equivalent, meer voorzichtigheid vereist [zie Folia juli 2014].

In verband met de verplichte switch naar een nieuwe formulering van de specialiteit Euthyrox® en in het licht van de publicatie van Concordet et al.[4] en de gebeurtenissen die zich in Frankrijk hebben voorgedaan, is het BCFI van mening dat een nog systematischer controle dan in het RMA wordt voorgesteld, misschien voorzichtig zou zijn. Het BCFI is van mening dat een TSH-controle zou kunnen overwogen worden bij alle patiënten die betrokken zijn bij de switch, of dat op er zijn minst bij optreden van symptomen wijzend op hypo- of hyperthyreoïdie, steeds gedacht wordt aan de mogelijkheid dat deze veroorzaakt werden door de switch.

Specifieke bronnen

1 RMA materiaal omtrent de nieuwe formule van Euthyrox® (levothyroxine) tabletten: controle van patiënten die overschakelen tussen tabletten. Via https://www.fagg.be/sites/default/files/content/RMA/E/Euthyrox/euthyrox_hcp_nl.pdf

2 1.ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé). Point d'actualité sur le Levothyrox et les autres médicaments à base de lévothyroxine - Communiqué (11/10/2017)
https://ansm.sante.fr/S-informer/Communiques-Communiques-Points-presse/Point-d-actualite-sur-le-Levothyrox-et-les-autres-medicaments-a-base-de-levothyroxine-Communique/(language)/fre-FR

3 Le Monde. Levothyrox: l'exigence de la transparence.https://www.lemonde.fr/idees/article/2019/04/05/levothyrox-l-exigence-de-la-transparence_5446160_3232.html

4 Concordet D, Gandia P, Montastruc JL, et al. Levothyrox® New and Old Formulations: Are they Switchable for Millions of Patients? Clin Pharmacokinet 2019. https://doi.org/10.1007/s40262-019-00747-3

Nieuws

Geneesmiddelen en terugbetaling: ministeriele beslissingen en CTG beoordelingsrapporten nu beschikbaar op de website van het RIZIV

De Commissie Tegemoetkoming Geneesmiddelen (CTG) van het RIZIV evalueert de dossiers die door de farmaceutische bedrijven worden ingediend omtrent de terugbetaling van geneesmiddelen (aanvragen voor terugbetaling of voor wijziging van de bestaande terugbetalingsvoorwaarden). Op de website van het RIZIV worden nu de ministeriële beslissingen (elke aanvraag geeft aanleiding tot een ministeriële beslissing) en de synthese van de definitieve beoordelingsrapporten die door de CTG zijn goedgekeurd, gepubliceerd. Het gaat om de beslissingen en rapporten die na 1 januari 2019 zijn goedgekeurd.
Voor meer informatie, zie www.riziv.fgov.be > Webtoepassingen > Geneesmiddelen terugbetaling: Ministeriële beslissingen en CTG beoordelingsrapporten, of klik hier.

Nieuwigheden geneesmiddelen

Recente informatie mei 2019

Nieuwigheden in de eerste lijn
- doxylamine + pyridoxine
- semaglutide

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde
- humane cytomegalovirus immunoglobulinen

Nieuwigheden in oncologie
- abemaciclib
- durvalumab
- liposomaal irinotecan

Schrappingen
- natriumcromoglicaat
- domperidon suspensie voor oraal gebruik "pediatrie"
- fenoxymethylpenicilline

▼: geneesmiddelen onder aanvullende monitoring, waarvoor het melden van ongewenste effecten aan het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking wordt aangemoedigd (o.a. geneesmiddelen met een nieuw actief bestanddeel, biologische geneesmiddelen).

Nieuwigheden in de eerste lijn

doxylamine + pyridoxine (Navalit®)

Plaatsbepaling en advies van het BCFI De combinatie **doxylamine + pyridoxine (Navalit®**, hoofdstuk 12.4.1.3) wordt voorgesteld voor de behandeling van misselijkheid en braken tijdens de zwangerschap die niet reageren op conservatieve behandeling. Doxylamine (in België niet beschikbaar in monotherapie) en pyridoxine worden al lang *"off-label"* in monotherapie gebruikt in deze indicatie. Het is niet bewezen dat de combinatie van deze actieve bestanddelen doeltreffender zou zijn dan elk van de bestanddelen afzonderlijk of dan andere anti-emetica. Er is geen indicatie van nadelig effect op de foetus. Navalit® wordt niet terugbetaald (situatie op 1 mei 2019) en is duurder dan de andere aanbevolen behandelingsopties (meclozine, metoclopramide, domperidon). Zie ook Folia maart 2012 voor de behandeling van misselijkheid en braken tijdens de zwangerschap. Het BCFI oordeelt dat dit geneesmiddel een optie is voor de behandeling van misselijkheid en braken tijdens de zwangerschap.

Navalit® is een nieuwe combinatie op basis van doxylamine (H_1-antihistaminicum) en van pyridoxine (vitamine B_6). Beide bestanddelen worden al sinds lange tijd voorgesteld voor de behandeling van misselijkheid en braken tijdens de zwangerschap, hoewel ze in deze indicatie *"off-label"* worden gebruikt. Doxylamine was sinds 1997 niet meer op de markt.

Indicatie volgens de SKP "Symptomatische behandeling van misselijkheid en braken tijdens zwangerschap bij volwassenen die niet reageren op conservatieve behandeling". Navalit® heeft niet de indicatie "hyperemesis gravidarum".

Doeltreffendheid

- Een Cochrane Review van 2015 vond één studie die aantoonde dat de combinatie doxylamine + pyridoxine doeltreffender was dan placebo.
- Het is niet bewezen dat de combinatie van deze 2 actieve bestanddelen doeltreffender zou zijn dan elk van de bestanddelen in monotherapie. Er werd geen enkele vergelijkende studie met andere anti-emetica gevonden.[1]

Veiligheid

- De ongewenste effecten, contra-indicaties, voorzorgen bij gebruik en interacties van Navalit® zijn vooral te wijten aan het sedatieve en anticholinerge effect van doxylamine (zie 12.4.1 H_1-antihistaminica en Intro 6.2.3 Anticholinerge ongewenste effecten).
- Een verlaging van de dosis is noodzakelijk in geval van lever- of nierinsufficiëntie .
- Epidemiologische gegevens over duizenden vrouwen hebben geen toegenomen risico van foetale misvormingen aangetoond. Toezicht op de pasgeborene is aanbevolen in geval van inname kort vóór de bevalling.[2-6]

Dosering 2 capsules 's avonds in geval van misselijkheid in de ochtend. Zo nodig een capsule 's ochtends en 's middags toevoegen.

Kostprijs 22,40€ voor 24 capsules, niet terugbetaald (op 1 mei 2019)

semaglutide (Ozempic®)

Plaatsbepaling en advies van het BCFI Semaglutide (Ozempic® ▼, hoofdstuk 5.1.6) is een nieuw incretinemimeticum (GLP-1-analoog) voor wekelijkse injectie. Het biedt geen meerwaarde ten opzichte van de andere incretinemimetica. De doeltreffendheid en de kostprijs zijn vergelijkbaar. In combinatie met insuline lijkt het risico van complicaties van diabetische retinopathie groter dan met placebo. Zie Folia mei 2019 voor een analyse van de nieuwe aanbevelingen voor de behandeling van diabetes type 2.

Indicatie volgens de SKP "Behandeling van volwassenen met onvoldoende gereguleerde diabetes mellitus type 2, als toevoeging aan dieet en lichaamsbeweging; als monotherapie wanneer metformine ongeschikt wordt geacht als gevolg van intolerantie of contra-indicaties; of in aanvulling op andere geneesmiddelen voor de behandeling van diabetes".

Doeltreffendheid

- Semaglutide is, zoals de andere incretinemimetica, doeltreffend op het vlak van glykemische controle en kan helpen om gewichtsverlies te bekomen.
- De doeltreffendheid van semaglutide is vergelijkbaar met die van exenatide, een ander incretinemimeticum, en met die van insuline glargine. Het lijkt iets doeltreffender dan dulaglutide, een ander incretinemimeticum, voor wat betreft HbA_1c (-0,4%) en gewichtsreductie (-2 tot -3 kg).
- Voorzichtigheid is geboden met de beweringen over een positief effect op cardiovasculair vlak. Deze steunen op studies die, onder meer volgens de auteurs zelf, onvoldoende power hebben om superioriteit aan te tonen.[7,8]
- Zie Folia mei 2019 (artikel over het nieuw ADA/EASD-consensusrapport) voor de plaatsbepaling van de incretinemimetica bij de behandeling van diabetes type 2 en de beweringen over een cardiovasculair beschermend effect.

Veiligheid

- De ongewenste effecten, contra-indicaties, voorzorgen bij gebruik en interacties zijn die van de GLP-1-analogen (zie5.1.6 Incretinemimetica).
- Bepaalde gegevens wijzen op een verergering van al bestaande diabetische retinopathie bij toevoeging van semaglutide aan insuline, vergeleken met placebo. Dit zou te wijten kunnen zijn aan een snelle daling van HbA_1c en werd al genoemd in de SKP van sommige insulines. Een studie met liraglutide wees ook op een verslechtering van diabetische retinopathie (zie Folia februari 2017).[9-11]
- Volgens de SKP is het niet nodig de dosering aan te passen in geval van lever- of nierinsufficiëntie.

Dosering 0,25 tot 1 mg per week via subcutane injectie

Kostprijs 112,51€ voor een maand behandeling, terugbetaald in

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

humane cytomegalovirus immunoglobulinen (Megalotect®)

Plaatsbepaling Humane CMV immunoglobulinen (**Megalotect ®**, hoofdstuk 12.2.5), hebben als indicatie de profylaxe van klinische manifestaties van cytomegalovirusinfectie bij patiënten die een immunosuppressieve therapie ondergaan, vooral bij ontvangers van een transplantaat.

Veiligheid

- De intraveneuze toediening van immunoglobulines houdt een risico in van trombo-embolie, acute nierinsufficiëntie, hemolytische anemie, aseptisch meningitissyndroom en overgevoeligheidsreactie.[12]

Dosering zie SKP

Kostprijs 917€/50 ml, niet terugbetaald (op 1 mei 2019)

Nieuwigheden in oncologie

abemaciclib (Verzenios®)

Plaatsbepaling Abemaciclib (Verzenios®▼ hoofdstuk 13.7) is een antitumoraal middel, een proteïnekinase-inhibitor voor oraal gebruik, voorgesteld voor de behandeling van gevorderde of gemetastaseerde borstkanker, alleen of in combinatie met hormoontherapie. Het werd niet vergeleken met andere actieve behandelingen.

Veiligheid

- De ongewenste effecten zijn voornamelijk deze van de antitumorale middelen: gastro-intestinale stoornissen, verminderde eetlust, vermoeidheid, neutropenie, infecties. Trombo-embolieën kunnen optreden, evenals verhoogde traansecretie, smaakstoornissen, duizeligheid, stijging van de leverenzymen.
- Voorzichtigheid is geboden in geval van ernstige lever- of nierinsufficiëntie.
- Abemaciclib is een substraat van CYP3A4 en een inhibitor van P-gp.[13]

Kostprijs 4049€ voor een maand behandeling, niet terugbetaald (op 1 mei 2019)

durvalumab (Imfinzi®)

Plaatsbepaling Durvalumab (Imfinzi® ▼, hoofdstuk 13.6) is een monoklonaal antilichaam dat gebruikt wordt als antitumoraal middel voor de behandeling van niet-kleincellige longkanker. Het werd niet vergeleken met andere actieve behandelingen.

Veiligheid

- De ongewenste effecten zijn voornamelijk deze van de monoklonale antilichamen: koorts, immuungemedieerde reacties: pneumonitis, hepatitis, colitis, endocriene aandoeningen (in het bijzonder schildklierproblemen), nefritis, huiduitslag. Dysfonie, nachtelijk zweten, spierpijn, perifeer oedeem, dysurie, stijging van de leverenzymen en van het serumcreatinine worden frequent beschreven.
- Een aanpassing van de dosering in geval van lever- of nierinsufficiëntie lijkt niet nodig.
- Er worden geen interacties met andere geneesmiddelen verwacht.[14]

Kostprijs ongeveer 650€/maand, niet terugbetaald (op 1 mei 2019)

liposomaal irinotecan (Onivyde®)

Plaatsbepaling Liposomaal Irinotecan (Onivyde®, hoofdstuk 13.4.1) wordt voorgesteld als behandeling van progressieve pancreaskanker. Het werd niet vergeleken met andere actieve behandelingen.

Veiligheid

- De voornaamste ongewenste effecten zijn vermoeidheid, neutropenie, diarree en braken.[15]
- Het is aanbevolen om het bloedbeeld op te volgen en bedacht te zijn op het optreden van een cholinerg syndroom volgend op diarree (rinitis, verhoogde speekselvloed, zweten, bradycardie, miose, hyperperistaltiek), allergische reacties, trombo-embolieën, interstitiële longziekte, leverinsufficiëntie.
- Voorzichtigheid is geboden in geval van leverinsufficiëntie.
- Irinotecan is een substraat van CYP3A4.[16]

Kostprijs 840€/10 ml niet terugbetaald (op 1 mei 2019)

Schrappingen

natriumcromoglicaat (Lomudal®)

Natriumcromoglicaat voor inhalatie (Lomudal®, hoofdstuk 4.1.9) is uit de markt genomen. Het had een beperkte plaats in de behandeling van astma. Andere behandelingen zijn beter onderzocht en aanbevolen (zie 4.1 Astma en COPD).

domperidon suspensie voor oraal gebruik "pediatrie" (Motilium susp. Pediatrie®)

Domperidon suspensie voor pediatrisch gebruik (**Motilium susp. Pediatrie®**, hoofdstuk 3.4.1) is uit de markt genomen. Recente gegevens over de risico-batenverhouding hebben ertoe geleid het gebruik ervan bij kinderen te beperken (zie Goed om te weten april 2019).

fenoxymethylpenicilline (Peni-Oral®)

Fenoxymethylpenicilline (**Peni-Oral®**, hoofdstuk 11.1.1.1.1) is op 1 mei 2019 uit de markt genomen. Het middel blijft als magistrale bereiding te verkrijgen, maar praktische aspecten (onder meer de kostprijs van de grondstof) bemoeilijken het voorschrijven ervan (zie Folia juni 2016). Volgens de BAPCOC-richtlijn heeft fenoxymethylpenicilline nog 2 indicaties: acute bacteriële faryngitis indien antibiotica aangewezen zijn en cellulitis en erysipelas bij klinisch vermoeden van infectie door streptokokken. In beide gevallen zijn alternatieven mogelijk: cefadroxil voor bacteriële faryngitis (dat echter een veel breder antibacterieel spectrum bezit) en flucloxacilline voor huidinfecties (die in dit geval de eerste keus was).

Specifieke bronnen

1 Doxylamine/pyridoxine for nausea and vomiting in pregnancy, DTB 2019;57:38-41.

2 Navalit®, SKP

3 Femmes enceintes et médicaments oraux des nausées-vomissements modérés . La Revue Prescrire août 2013, 358, 595-600

4 Nausées ou vomissements bénins liés à une grossesse, La Revue Prescrire, actualisation avril 2018

5 Briggs, Drugs in pregnancy and Lactation

6 CRAT, Centre de Référence sur les Agents Tératogènes, www.lecrat.fr

7 Ozempic®-EPAR https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ozempic-epar-public-assessment-report_en.pdf

8 Semaglutide (Ozempic)- Another Injectable GLP-1 Receptor Agonist for Type 2 Diabetes, Med Lett Drugs Ther. 2018 Jan 29;60(1539):19-21

9 Ozempic®, SKP

10 Cardiovascular Benefits of SGLT2 Inhibitors and GLP-1 Receptor Agonists in Type 2 Diabetes. Med Lett Drugs Ther. 2019 Feb 25;61(1566):26-8

11 Semaglutide, reduction in glycated haemoglobin and the risk of diabetic retinopathy, Diabetes Obes Metab. 2018 Apr; 20(4): 889–897.

12 Megalotect®, SKP

13 Verzenios®, SKP

14 Imfinzi®, SKP

15 In Brief: Liposomal Irinotecan (Onivyde) for Pancreatic Cancer (online only). Med Lett Drugs Ther. 2016 Jun 6;58(1496):e76

16 Onivyde®, SKP

Geneesmiddelenbewaking

Domperidon gecontra-indiceerd bij kinderen en bij adolescenten met lichaamsgewicht < 35 kg

In een Flash VIG-news (11/04/2019) bericht het Belgische geneesmiddelenagentschap (FAGG) dat het gebruik van domperidon bij kinderen jonger dan 12 jaar en bij adolescenten met lichaamsgewicht < 35 kg, niet langer goedgekeurd is omwille van een gebrek aan doeltreffendheid.

Naar aanleiding van het risico van verlenging van het QT-interval en aritmieën waren in 2014 reeds een aantal beperkende maatregelen bij voorschrijven van domperidon genomen [zie Folia april 2014 en Goed om te weten-bericht van 28/08/14]. Er werd op dat ogenblik door de Europese gezondheidsinstanties een studie naar de werkzaamheid bij kinderen geëist. Deze studie is omwille van het vaststellen van een gebrek aan werkzaamheid vroegtijdig gestopt. Deze negatieve resultaten en de ongunstige risico-batenverhouding hebben er nu toe geleid om gebruik van domperidon te contra-indiceren bij kinderen jonger dan 12 jaar en bij adolescenten met lichaamsgewicht < 35 kg.

Voor meer informatie, zie de Flash VIG-news (11/04/2019) en de Dear Healthcare Professional Communication (10/04/2019) op de website van het FAGG.

Geneesmiddelenbewaking

Alemtuzumab - Beperking van het gebruik om veiligheidsredenen

Naar aanleiding van nieuwe ongewenste effecten, heeft het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) een herziening van de risico-batenverhouding van alemtuzumab (Lemtrada®) voor de behandeling van multiple sclerose opgestart. Het gaat om cardiovasculaire bijwerkingen (met ook fatale gevallen) en immuungemedieerde bijwerkingen (auto-immuun hepatitis en hemofagocytaire lymfohistiocytose). Meer informatie is beschikbaar via de rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars (Direct Healthcare Professional Communication - DHPC).

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.